



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Azacitidina
Nelle sindromi mielodisplastiche
(I linea di terapia)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 13
Settembre 2011

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Baccarani Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi*
Torelli Giuseppe - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Policlinico di Modena*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova – Az. Osp. Reggio Emilia*
Rizzoli Vittorio - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*
Mangoni Marcellina - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*
Zaccaria Alfonso - *Ematologia, Ospedale di Ravenna - Az. USL Ravenna*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S.Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az.USL Piacenza*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp- Univ. di Modèa, Polclinico.*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az.USL di Rimini*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az.Osp. di Parma*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini – CRF*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Azacitidina. Sindromi mielodisplastiche. I linea di terapia. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2011*

Premessa

Le sindromi mielodisplastiche sono disturbi delle cellule staminali emopoietiche caratterizzate da ematopoiesi inefficace, citopenie periferiche e sostanziale rischio di progressione in leucemia mieloida acuta. Generalmente si verificano in soggetti anziani con un'età media alla diagnosi compresa tra 60 e 75 anni nella maggior parte dei casi, con una incidenza nei pazienti di età maggiore o uguale a 70 anni di 20 casi su 100.000 persone/anno. Tale dato si riferisce a tutte le sindromi mielodisplastiche, senza identificare la quota di quelle ad alto rischio.

Le opzioni terapeutiche, come evidenziato dalla linea guida sulle sindromi mielodisplastiche della Società Italiana di Ematologia, riguardano:

il trapianto allogenico di cellule staminali, la chemioterapia come per il trattamento della leucemia, il trapianto autologo di cellule staminali, basse dosi di chemioterapia, danazolo, terapia immunosoppressiva, agenti ipometilanti e fattori di crescita emopoietici. Fra le raccomandazioni specifiche per la terapia di supporto vi è la chelazione del ferro.¹

L'incidenza complessiva delle sindromi mielodisplastiche è intorno agli 8 su 100.000 pazienti anno, di cui la metà è a rischio intermedio 2 o alto (secondo l'IPSS) (4 su 100.000 pazienti anno).

Indicazione registrata EMA/AIFA

Vidaza® è indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:

- sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS)²

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto (secondo l'*International Prognostic Scoring System*-IPSS), non eleggibili a trapianto di cellule staminali emopoietiche, è raccomandabile l'impiego di Azacitidina, in prima linea?

Raccomandazione

Positiva forte

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto (secondo l'*International Prognostic Scoring System*-IPSS), non eleggibili a trapianto di cellule staminali emopoietiche, l'azacitidina, in prima linea, dovrebbe essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti con PS=0-2 e aspettativa di vita maggiore di 6 mesi.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità alta ★★★★★

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Un recente studio di buona qualità metodologica ha mostrato i benefici correlati all'uso di azacitidina nei pazienti con SMD a rischio intermedio-2 e alto evidenziando un aumento della sopravvivenza globale dell'ordine di 9-10 mesi rispetto alla terapia standard, a fronte di un aumento della tossicità ematologica (neutropenia di grado 3-4) nel gruppo azacitidina che non si correla con un aumentato rischio di infezioni.

Indicatore di monitoraggio:

Si raccomanda fortemente l'utilizzo del farmaco per i pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelle dello studio (Lancet 2009), pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio intermedio-2 e alto, stimata attorno a 4/100.000 pazienti anno, popolazione che però non è del tutto rappresentativa della pratica clinica. L'età più avanzata dei pazienti e la presenza di comorbidità suggerisce un utilizzo atteso dell'azacitidina intorno al 50% dei pazienti.

Indice

Presentazione	pag. 5
Contesto clinico	pag. 5
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 6
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	pag. 8
Bibliografia	pag. 9
Appendice 1. Metodologia	pag. 10
Appendice 2. Tabelle GRADE	pag. 11

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di azacitidina, nella terapia di I linea delle sindromi mielodisplastiche, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Contesto clinico

Le sindromi mielodisplastiche sono disturbi delle cellule staminali emopoietiche caratterizzate da ematopoiesi inefficace, citopenie periferiche e sostanziale rischio di progressione in leucemia mieloide acuta. Generalmente si verificano in soggetti anziani con un'età media alla diagnosi compresa tra 60 e 75 anni nella maggior parte dei casi, con una incidenza nei pazienti di età maggiore o uguale a 70 anni di 20 casi su 100.000 persone/anno. Tale dato si riferisce a tutte le sindromi mielodisplastiche, senza identificare la quota di quelle ad alto rischio. Le opzioni terapeutiche, come evidenziato dalla line guida sulle sindromi mielodisplastiche della Società Italiana di Ematologia, riguardano:

il trapianto allogenico di cellule staminali, la chemioterapia come per il trattamento della leucemia, il trapianto autologo di cellule staminali, basse dosi di chemioterapia, danazolo, terapia immunosoppressiva, agenti ipometilanti e fattori di crescita emopoietici. Fra le raccomandazioni specifiche per la terapia di supporto vi è la chelazione del ferro.¹

L'incidenza complessiva delle sindromi mielodisplastiche è intorno agli 8 su 100.000 pazienti anno, di cui la metà è a rischio intermedio 2 o alto (secondo l'IPSS) (4 su 100.000 pazienti anno). Di questo 50%, solo quelli con un buon Performance Status (PS: 0-2) e un'aspettativa di vita superiore a 6 mesi (circa 50%) sono effettivamente candidabili a terapia con azacitidina.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Vidaza® è indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:

- sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS)
- leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo
- leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

designato da EMA come farmaco orfano

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto (secondo l'*International Prognostic Scoring System-IPSS*), non eleggibili a trapianto di cellule staminali emopoietiche, è raccomandabile l'impiego di azacitidina, in prima linea?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: azacitidina

Di seguito si riporta la descrizione dei due studi di fase III disponibili sull'impiego di azacitidina in prima linea per il trattamento delle sindromi mielodisplastiche.

Silverman LR, et Al. (JCO 2002)³

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, in cui 191 pazienti affetti da sindrome mielodisplastica (definita secondo i criteri FAB) sono stati randomizzati a ricevere Azacitidina (Aza C) 75 mg/m²/die sc per 7 gg il giorno 1, 29, 57 e 85 oppure la sola terapia di supporto (BSC) comprendente antibiotici e trasfusioni. L'uso di fattori di crescita emopoietico non era consentito. I pazienti del gruppo BSC, dopo un intervallo minimo di 4 mesi, potevano passare nel braccio di trattamento con AZA C. Il braccio sottoposto a trattamento sperimentale ha ottenuto risposte nel 60% dei casi (p<.0001) con un 7% di risposte complete, un 16% di risposte parziali e un 37% di miglioramento obiettivo, senza alcun caso di trasformazione in leucemia mieloide acuta (LMA), a fronte di solo miglioramento obiettivo (5%) nel gruppo sottoposto a terapia di supporto. La risposta ha riguardato tutte e tre le linee di cellule sanguigne periferiche nel 23% dei casi trattati con AZA C rispetto allo 0% se trattati con BSC. La durata mediana della risposta è stata di 15 mesi. Tutti i pazienti trattati con sola terapia di supporto, una volta andati in progressione hanno potuto accedere al farmaco sperimentale (49 pazienti hanno effettuato il crossover). I pazienti ad alto rischio secondo i criteri FAB trattati con BSC sono andati incontro a trasformazione in LMA o a morte in 8 mesi (tempo mediano) confrontati con i 19 mesi del braccio trattato con AZA C (p=.004). Il trattamento sperimentale ha ottenuto, inoltre, una riduzione al ricorso a trasfusioni, con un successivo miglioramento della qualità di vita, in particolare per quel che riguarda l'astenia e la dispnea. La OS mediana per i pazienti trattati con AZA C è stata di 20 mesi confrontata con i 14 mesi dei pazienti trattati con la sola terapia di supporto (di cui il 53% è stato sottoposto a crossover) (p =0.10). L'effetto collaterale più frequente con AZA C è stata la mielosoppressione, solitamente transitoria (eventi avversi di grado III e IV: leucopenia nel 43%, trombocitopenia nel 52%).

Fenaux P, et Al. (Lancet 2009)⁴

E' un RCT di fase III in aperto, con valutazione dei dati di efficacia da parte di una commissione indipendente, in cui 358 pazienti con sindrome mielodisplastica di alto grado (IPSS: intermediate 2 o alto) venivano trattati o con AZA C a 75mg/m²/die per 7 gg ogni 28 o con i trattamenti standard disponibili (BSC, citarabina a basse dosi, chemioterapia intensiva sulla base del giudizio dello sperimentatore per ogni paziente). Non era consentito il cross over. I pazienti venivano stratificati

Referenza	Intervento	controllo	Esito principale	Esiti secondari
Silverman, JCO 2002	Azacitidina (n. pz 99)	Terapia di supporto (n. pz 92)	OS-Overall survival	-Risposta ematologica -Durata della risposta -Tempo medio alla trasformazione a LMA o -Mortalità -Tossicità
Fenaux, Lancet 2009	Azacitidina (n. pz 179)	Trattamenti convenzionali (n. pz 179)	OS-overall survival	-Tempo alla trasformazione a LMA -Risposta ematologica -Miglioramento secondo <i>IWG 2000 criteria for myelodysplastic syndrome</i> -Ricorso alle trasfusioni -Infezioni che richiedono trattamento antibiotico -Eventi avversi

secondo i criteri FAB e la classificazione IPSS. L'obiettivo principale era la sopravvivenza globale. I dati di efficacia erano valutati nella popolazione ITT. Dopo un follow up mediano di 21.1 mesi, la stima secondo Kaplan-Meier della sopravvivenza globale era di 24.5 mesi per il gruppo trattato con AZA C verso i 15.0 mesi per il gruppo sottoposto ai trattamenti standard ($p=0.001$). Dopo 24 mesi, secondo le stime di Kaplan-Meier, il 50.8% dei pazienti trattati con il farmaco sperimentale era ancora vivo, confrontato con il 26.2% dei pazienti sottoposti a trattamenti convenzionali. Il tempo alla trasformazione in AML è risultato di 17.8 months (95% CI 13.6-23.6) nel gruppo AZA C vs 11.5 mesi (95% CI 8.3-14.5) nel gruppo di controllo. La risposta ematologica, completa e parziale, è risultata significativamente più alta nel gruppo di trattamento (CR=17%; PR=12%) rispetto al gruppo con terapia convenzionale (CR= 8%; PR=4%).

Relativamente ai dati di efficacia sulla base del confronto effettuato, la sopravvivenza globale risulta significativamente più elevata quando l'AZA C è confrontata con la BSC (sopravvivenza mediana: 21.1 vs 11.5 mesi HR=0.58; 95% CI: 0.40-0.85) o con la citarabina a basse dosi (sopravvivenza mediana: 24.5 vs 15.3 mesi HR=0.36; 95% CI: 0.20-0.65), non si osservano differenze quando l' AZA C viene confrontata con la chemioterapia intensiva (sopravvivenza mediana: 25.1 vs 15.7 mesi HR=0.76; 95% CI: 0.33-1.74).

Anche per quanto riguarda il tempo alla trasformazione in LMA e la risposta ematologica si osservano differenze statisticamente significative quando AZA C è confrontato vs BSC e vs citarabina a basse dosi.

La citopenia è stata l'effetto collaterale di grado 3-4 più frequente con l' AZA C, i tassi di neutropenia sono stati rispettivamente per il gruppo di trattamento e di controllo di 84% vs 61%; per la trombocitopenia di 74% vs 72% e per l'anemia di 54% vs 64%.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

Il primo studio (Silverman 2002) è stato condotto utilizzando un comparator non del tutto adeguato, solo la Best Supportive Care (BSC); la mancanza di un confronto verso trattamento attivo non consente di giungere a conclusioni definitive sull'efficacia del farmaco.

Il **secondo studio** (Fenaux 2009), invece, presenta come comparator oltre alla BSC anche due bracci di trattamento attivo con citarabina a basse dosi e chemioterapia intensiva. Quest'ultimo studio è stato disegnato in modo molto vicino alla reale pratica clinica, le modalità di approccio alla sindrome mielodisplastica sono infatti rappresentate, a seconda delle specifiche condizioni cliniche, dalla terapia di supporto, dalla chemioterapia intensiva (trattamento simile a quello che verrebbe effettuato per la leucemia acuta) e da basse dosi di citarabina. I benefici si sono dimostrati rilevanti in tutti e tre i confronti (vs BSC, citarabina a basse dosi e chemioterapia intensiva) corrispondenti ad un aumento di sopravvivenza nel gruppo AZA-C tra i 9 e i 10 mesi; anche se il trend osservato nel confronto vs chemioterapia intensiva non era statisticamente significativo. Si è riscontrata una maggiore tossicità ematologica nel gruppo trattato con azacitidina (neutropenia di grado 3° e 4°, complessivamente nel 91% dei casi).

In conclusione:

Il Panel ha esaminato due studi disponibili senza definire la qualità delle evidenze per singolo studio, ha preferito considerare il secondo studio (Fenaux 2009), più recente e di maggiore numerosità campionaria come base di evidenze per la valutazione dei benefici e dei rischi del farmaco, giudicandolo nel complesso **di qualità ALTA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (13 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di azacitidina.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel FAVOREVOLE.

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. 11 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte" e 2 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole".

Raccomandazione

**Positiva
forte**

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto (secondo l'*International Prognostic Scoring System-IPSS*), non eleggibili a trapianto di cellule staminali emopoietiche, l'azacitidina, in prima linea, dovrebbe essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti con PS=0-2 e aspettativa di vita maggiore di 6 mesi.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità alta ★★★★★

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Un recente studio di buona qualità metodologica ha mostrato i benefici correlati all'uso di azacitidina nei pazienti con SMD a rischio intermedio-2 e alto evidenziando un aumento della sopravvivenza globale dell'ordine di 9-10 mesi rispetto alla terapia standard, a fronte di un aumento della tossicità ematologica (neutropenia di grado 3-4) nel gruppo azacitidina che non si correla con un aumentato rischio di infezioni.

Indicatore di monitoraggio

Si raccomanda fortemente l'utilizzo del farmaco per i pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelle dello studio (Lancet 2009), pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio intermedio-2 e alto, stimata attorno a 4/100.000 pazienti anno, popolazione che però non è del tutto rappresentativa della pratica clinica. L'età più avanzata dei pazienti e la presenza di comorbidità suggerisce un utilizzo atteso dell'azacitidina intorno al 50% dei pazienti.

Bibliografia

1. Alessandrino E.P. et Al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *haematologica* 2002; 87:1286-1306.
2. Vidaza®. EMA-Riassunto caratteristiche tecniche del prodotto. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human_med_001138.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (ultimo accesso settembre 2011)
3. Silverman L.R. et Al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2002; 20:2429-2440.
4. Fenaux P. et Al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 223–32

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★☆☆☆
Molto bassa	★☆☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di azacitidina
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Appendice 2. Tabelle delle evidenze GRADE

Tabella 1

Question: Should azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days) vs BSC be used for Myelodysplastic syndrome (MDS)?

Settings: patients with MDS, IPSS risk group: 72% in intermediate (1-2); prior treatment for MDS =33%

Bibliography: Silverman L.R. et al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2002;

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days)	BSC	Relative (95% CI)	Absolute		
total response (assessed with: % of patients with totale response)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	60/99 (60.6%)	5/92 (5.4%)	- ³	54 fewer per 1000 (from 54 fewer to 54 fewer)	⊕⊕⊕○	MODERATE
complete response (assessed with: % of patients with complete response)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	7/99 (7.1%)	0/92 (0%)	- ⁴	-	⊕⊕⊕○	MODERATE
partial response (assessed with: % of patients with partial response)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	16/99 (16.2%)	1/92 (1.1%)	- ⁴	11 fewer per 1000 (from 11 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕○	MODERATE
improved response (assessed with: % of patients with improved response)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	37/99 (37.4%)	5/92 (5.4%)	-	54 fewer per 1000 (from 54 fewer to 54 fewer)	⊕⊕⊕○	MODERATE
time to AML transformation or death (measured with: months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99	92	-	median 9 higher (0 to 0 higher) ⁶	⊕⊕⊕○	MODERATE
time to AML transformation or death in high risk subgroup (measured with: months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99	92	-	median 11 higher (0 to 0 higher) ⁷	⊕⊕⊕○	MODERATE
time to treatment failure (measured with: months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99	92	-	median 5.3 higher (0 to 0 higher) ⁸	⊕⊕⊕○	MODERATE
overall survival (measured with: % of patients with improved response; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	99	92	-	median 6 higher (0 to 0 higher) ⁹	⊕⊕⊕○	MODERATE
overall survival-9 moths landmark analysis (measured with: % of patients with improved response; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	99	92	-	median 7 higher (0 to 0 higher) ¹⁰	⊕⊕⊕○	MODERATE
QOL fatigue - not reported¹¹												
1	-	- ¹	-	- ²	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○	MODERATE

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days)	BSC	Relative (95% CI)	Absolute		
QOL physical functioning - not reported¹²												
1	-	- ¹	-	- ²	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	
QOLdyspnea - not reported¹³												
1	-	- ¹	-	- ²	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	
QOLpsychosocial distress - not reported¹⁴												
1	-	- ¹	-	- ²	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	
QOL positive affect - not reported¹⁵												
1	-	- ¹	-	- ²	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	
myelosuppression 3-4 grade - not reported¹⁶												
1	-	- ¹	-	- ²	-	none	60/99 (60.6%)	5/4 (125%)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	

¹ No explanation was provided

² verificare? maschi solo rischio intermedio prima linea?

³ RR not stated; p<0.0001

⁴ RR not stated; p= 0.01

⁵ open label study, even if there is an independent validation of response. possible cross over confounding. objectives/endpoints not clearly defined; randomization and allocation concealment not well described.

⁶ absolute difference in months; CI 95% not stated; p=0.007

⁷ absolute difference in months; CI 95% not stated, p=0.004

⁸ absolute difference in months; CI 95% not stated, p< 0.0001

⁹ absolute difference in months; CI 95% not stated; p=0.1

¹⁰ analysis vs BSC arm with patients who have never crossed over or crossed over after 6 months; absolute difference in months; p=0.03

¹¹ improved in favour of AZAC arm p=0.001

¹² improved in favour of AZA C arm p=0.002

¹³ improved in favour of AZA C arm p=0.0014

¹⁴ improved in favour of AZA C arm p=0.015

¹⁵ improved in favour of AZA C arm p=0.0077

¹⁶ AZA c arm: leukopenia: 43%, granulocytopenia: 58% thrombocytopenia:52%; rates in BSC arm not reported

Tabella 2

Question: Should azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days) vs conventional care be used for Myelodisplastic syndrome?¹

Settings: higher risk myelodisplastic sindromes (intermediate 2 or high)

Bibliography: Fenaux P. et Al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009; 10: 223-32

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days)	Conventional care	Relative (95% CI)	Absolute		
overall survival (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	82/179 (45.8%) ²	113/179 (63.1%) ³	HR 0.58 (0.43 to 0.77) ⁴	192 fewer per 1000 (from 95 fewer to 282 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
overall survival at 2 years (follow-up median 21.5 months)^b												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	91/179 (50.8%)	47/179 (26.3%)	- ⁶	263 fewer per 1000 (from 263 fewer to 263 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
time to transformation to AML (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	82/179 (45.8%) ⁷	113/179 (63.1%) ⁸	HR 0.50 (0.35 to 0.7) ⁹	239 fewer per 1000 (from 129 fewer to 337 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
haematological response- any remission (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/179 (28.5%)	21/179 (11.7%)	- ¹⁰	117 fewer per 1000 (from 117 fewer to 117 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
haematological response- complete remission (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/179 (16.8%)	14/179 (7.8%)	- ¹¹	78 fewer per 1000 (from 78 fewer to 78 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
haematological response- partial remission (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/179 (11.7%)	7/179 (3.9%)	- ¹²	39 fewer per 1000 (from 39 fewer to 39 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
haematological response- stable disease (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	75/179 (41.9%)	65/179 (36.3%)	- ¹³	363 fewer per 1000 (from 363 fewer to 363 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
death (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	82/179 (45.8%)	113/179 (63.1%)	HR 0.58 (0.43 to 0.77) ¹⁴	192 fewer per 1000 (from 95 fewer to 282 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
Duration of haematological response- any remission (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/179 (28.5%) ¹⁵	21/179 (11.7%) ¹⁶	- ¹⁷	117 fewer per 1000 (from 117 fewer to 117 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days)	Conventional care	Relative (95% CI)	Absolute		
discontinuation due to haematological adverse events (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/175 (4.6%)	4/165 (2.4%)	⁻¹⁸	24 fewer per 1000 (from 24 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
neutropenia (grade 3 or 4) (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	159/175 (90.9%)	126/165 (76.4%)	⁻¹⁸	764 fewer per 1000 (from 764 fewer to 764 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
thrombocytopenia (grade 3 or 4) (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	149/175 (85.1%)	132/165 (80%)	⁻¹⁸	800 fewer per 1000 (from 800 fewer to 800 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
anemia (grade 3 or 4) (follow-up median 21.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	100/175 (57.1%)	112/165 (67.9%)	⁻¹⁸	679 fewer per 1000 (from 679 fewer to 679 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH

¹ BSC or low dose citarabine or intensive chemotherapy as 7 days every 28 days

² median Kaplan Meier overall survival was 24.5 months (9.9- not reached)

³ median Kaplan Meier overall survival was 15 months (5.6-24.1)

⁴ absolute difference= 9.4 months; p=0.0001

⁵ kaplan Meier estimate at 2 years

⁶ 95% CI not reported; p<0.0001

⁷ median Kaplan Meier time to transformation to AML was 17.8 months (95% CI 13.6-23.6)

⁸ median Kaplan Meier time to transformation to AML was 11.5 months (95% CI 8.3-14.5)

⁹ absolute difference = 6,3 months; p<0.0001

¹⁰ delta: 17% ; p=0.0001

¹¹ delta= 9%; p=0.015

¹² delta= 8%; p=0.0094

¹³ delta: 6% ; N.S. p=0.33

¹⁴ delta= -17% in azac arm; p=0.0001

¹⁵ median duration=13.6 months (95% CI 10.1-16.3)

¹⁶ median duration=5.2 months (95% CI 4.1-9.7)

¹⁷ absolute difference = 8.4 months; p=0.0002

¹⁸ not reported

